重复经颅磁电刺激对海人酸致痫鼠的疗效研究*

张旺[1] 王孝义[2] 郭洪渠[1] 宋媛媛[1] 王爱丽[3] 孙作东[3] 沈红[1]
[1]（哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科 哈尔滨 150001）
[2]（黑龙江远东心脑血管医院神经外科 哈尔滨 150046）
[3]（哈尔滨奥博医疗器械有限公司 哈尔滨 150090）

摘要：
[目的] 探讨经颅磁电刺激(TMES)疗法对海仁酸(KA)致颞叶癫痫鼠的疗效。
[方法] 62 只大鼠按照随机数字表法分为预处理组(共 32 只)和治疗组(共 30 只)，预处理组再分为 4 个小组，分别给予治疗仪最大电流强度(MCI) 0%，25%，50%，75%的电流刺激，确定本实验条件下的最佳刺激参数。治疗组再分为 3 个小组，每组 10 只。2 组(癫痫刺激组、癫痫非刺激组)为符合纳入标准的癫痫模型大鼠，刺激组刺激参数为预处理组确定出的最佳刺激参数；非刺激组大鼠刺激前后处理与刺激组相同，但治疗仪无有效的能量输出。第 3 组对照组为未造模对照大鼠。3 组大鼠均给予每天 1 次，40 min/次，共 14 d 的刺激。记录并比较 3 组大鼠行为学、电生理学及组织学变化，以评估 TMES 疗法对癫痫大鼠的疗效。
[结果] 50%MCI 为最佳刺激强度。癫痫刺激组大鼠癫痫波出现的频率明显低于癫痫非刺激组大鼠[(30.210 ±4.580)次/min vs. (31.380 ± 4.247)次/min]，差异有统计学意义(t=3.235，P=0.001)。Timm 染色结果提示 3 组大鼠染色评分差异有统计学意义(F=17.429, P=0.000)，癫痫刺激组大鼠海马齿状回的内分子层 Timm 染色评分较癫痫非刺激组明显减轻，差异有统计学意义(P<0.05)。
[结论] TMES 疗法可通过改善癫痫大鼠海马齿状回内分子层组织学变化程度来影响齿状回神经元环路的形成，进而降低癫痫脑电波的发作频率。
关键词：经颅磁电刺激 颞叶癫痫 海仁酸
分类号：R742.1

注：本文已发表于《中华神经医学杂志》2018 年 7 月第 17 卷第 7 期

Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic therapy on KA induced epileptic rats

Zhang Wang[1] Wang Xiaoyi[2] Guo Hongqu[1] Song Yuanyuan[1] Wang Aili[3] Sun Zuodong[3] Shen Hong[1]
[1](The Department of Neurosurgery of First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)
[2] (The Department of Neurosurgery of Heilongjiang Far East Cardiovascular Hospital, Harbin 150046, China)
[3] (Harbin Aobo Medical Apparatus Co., Ltd, Harbin 150090, China)

* 本文系黑龙江省应用技术研究与开发计划重大项目(项目编号：GA15C103) 、黑龙江省科学基金项目（项目编号：H2015001）的研究成果之一。

Abstract：
[Objective] To investigate the effects of transcranial magnetoelectric stimulation (TMES) on temporal lobe epilepsy rats induced by kainic acid (KA).
[Methods] 62 rats were divided into pretreatment (32 in total) and treatment (30 in total) groups according to the random number table method. The pretreatment group was further divided into 4 groups, and each group was stimulated by 0 %, 25%, 50%, 75% of the maximum current intensity (MCI) of the therapeutic apparatus respectively. According to the therapeutic efficacy, the optimal stimulation parameters under the experimental conditions was determined. The treatment group was further divided into 3 groups according to the random number table method, 10 in each group. Two groups (epilepsy-stimulating group, epilepsy-non-stimulating group) were epilepsy model rats that met the inclusion criteria. The stimulation parameters in the stimulating group were the best stimulation parameters explored in the pretreatment group; the rats in the non-stimulating group were treated the same before and after stimulation as the stimulating group. However, the therapeutic device has no effective energy output. The rats of third group difined as control were unmodeled control rats. All rats in the three groups were stimulated once a day for 40 minutes each for 14 days. The behavioral, histological and electrophysiological changes in the three groups of rats were recorded and compared to evaluate the efficacy of TMES therapy in epileptic rats.
[Results] 50% MCI is the best stimulus intensity. The frequency of epileptic waves in epilepsy-stimulated rats was significantly lower than that in non-stimulated epileptic rats [(30.210 ± 4.580) beats/min vs. (31.380 ± 4.247) beats/min]. The difference was statistically significant (t = 3.235, P=0.001). The results of Timm staining showed that there was a statistically significant difference in the degree of staining between the three groups (F=17.429, P=0.000). The level of Timm staining in the inner molecular layer of dentate gyrus of the hippocampus in the epilepsy-stimulated group was significantly lower than that in the non-stimulated group, and the difference was statistically significant (P=0.027).
[Conclusions] Transcranial magnetoelectric treatment can influence the formation of dentate gyrus neurons loop by improving epileptic rat dentate gyrus in epileptogenesis in changes of molecular layer organization degree, thereby reducing the frequency of epileptic EEG seizures.
Keywords： Transcranial magnetoelectric stimulation Temporal lobe epilepsy Kainic acid induced epileptic rats

对有明确适应证的难治性癫痫(refractory epilepsy，RE)患者而言，外科治疗是其重要治疗方式，但仍有 20%～30%的患者存在术后复发的情况。同时，仍存在一部分外科治疗指征不明确、药物治疗效果差的癫痫患者。因此，急需探索一种安全、有效、无创的治疗方法。经颅磁及经颅电刺激以其无创无痛、操作简单、相对安全可靠的特点近年来被广泛应用于中枢及周围神经系统相关疾病的研究，如情绪障碍性疾病、帕金森症、阿尔兹海默症、慢性疼痛、癫痫以及神经系统疾病的康复治疗[1,2]。其中，在癫痫领域的研究越来越受到重视[3]。本研究通

过建立海人酸(kainic acid，KA)颞叶癫痫模型，在潜伏期内持续给予经颅磁电联合刺激(TMES)进行动物实验研究，应用组织学和行为学实验来探讨 TMES 疗法对癫痫大鼠的疗效。

1　资料与方法

1.1　实验动物与试剂、设备

（1）实验动物：体质量 220～260 g，6～8 周龄的雄性 Wistar 大鼠 62 只，由哈尔滨医科大学动物中心提供。所有大鼠均在同一光照及温度条件下自由进食水。在实验过程中遵循实验动物使用及保护原则，相关操作尽可能避免或降低动物的不适程度。

（2）主要试剂及设备：海人酸(美国 Enzo-lifesciences 公司)，阿拉伯树胶(美国 Sigma 公司)，硝酸银、蔗糖、对苯二酚、柠檬酸(中国西陇公司)，柠檬酸钠(中国国药集团化学试剂)，经颅磁电治疗仪(TME-01，恒磁 282mT，方波电流，中国哈尔滨奥博医疗器械有限公司)，动物用脑立体定向仪(中国上海玉研科学仪器有限公司)，光学显微镜(日本 Olympus 公司)，冰冻切片机(德国 Leica 公司)。

1.2　动物分组及经颅磁电刺激方法

62 只大鼠按照随机数字表法分为预处理组(共 32 只)和治疗组(共 30 只)。预处理组大鼠在接受不同电流强度的刺激后再行立体定向右侧海马注射 KA 致痫。通过对行为学观察结果的分析来探索基于本实验条件下的最佳刺激参数。在此条件下给予治疗组癫痫大鼠 TMES 干预并观察治疗效果。

经颅磁电刺激时，将多匝数多点位 E 形线圈中央对准大鼠矢状缝中央点，使线圈平面与顶骨平行，确保线圈表面紧贴大鼠头皮组织。并将大鼠患侧太阳穴部的毛刮掉，将 TME-01 治疗仪输出自粘电极一端贴于患侧太阳穴处另一端贴于鼻尖处。按照事先设定的参数分别给予经颅磁电刺激。

1.3　实验预处理组干预措施

将 32 只大鼠按照随机数字表法再分为 4 个小组，分别记为 A1、A2、A3、A4 组，每组 8 只。根据预先设定的刺激参数每天刺激 1 次，40 min/次，共刺激 14 d。各组大鼠接受的磁场强度均为 282 mT、刺激频率均为 10 Hz，刺激电流强度分别为治疗仪最大电流强度(maximum current intensity, MCI)的 0%,25%,50%,75%。A1 组刺激电流强度为 0 mA 即假性刺激组，给予“假性”磁电干预，磁电治疗仪无能量输出。

1.4　治疗组干预措施

治疗组按照随机数字表法再分为 3 个小组，每组 10 只。2 组(癫痫刺激组、癫痫非刺激组)为符合纳入标准的癫痫模型大鼠，刺激组刺激参数为预处理组探索出的最佳刺激参数；非刺激组大鼠刺激前后处理与刺激组相同，但治疗仪无有效的能量输出。第 3 组对照组为未造模对照大鼠。3 组大鼠均给予每天 1 次，40 min/次，共 14 d 的刺激。

1.5　癫痫大鼠模型的建立及行为学评分

A组和癫痫刺激组、癫痫非刺激组大鼠分别在完成连续14 d刺激预处理后和接受连续14 d的磁电刺激治疗前，应用立体定向技术，在前囟点后5.6 mm矢状缝右侧旁开4.5 mm处行颅骨钻孔，调节微量进样器的针尖至颅骨钻孔处，缓慢进针，进入深度约为5.5 mm，此时针尖的位置即为注射点，然后以0.2 μl/min的速度缓慢向内注射KA/生理盐水溶液，注射完毕后微量进样器在此处停留约5 min后缓慢拔出，以建立右侧海马内注射KA致颞叶癫痫模型；对照组大鼠给予等量的生理

盐水替代KA溶液。

注射 KA/生理盐水后严密观察大鼠的行为学表现，惊厥强度按照 Racine 痫性发作分级标准判断。观察模型大鼠抽搐发作情况并分别记 0-V 级为 0-5 分。若大鼠出现频繁或持续 30 min 以上的肢体抽搐发作，则记为癫痫持续状态。当大鼠癫痫持续状态时间超过 60 min 时，腹腔注射 10%水合氯醛(350 g/kg)以终止抽搐发作。若在 60 min 内大鼠因抽搐发作致死，或癫痫持续时间超过 60 min 但给予 10%水合氯醛注射抢救后仍然死亡，则记为 5 分。

1.6 治疗组大鼠脑电监测

癫痫刺激组、癫痫非刺激组大鼠在完成连续 14 d 经颅磁电干预后，行脑电监测。应用立体定向的方法确定电极置入部位：首先标记前囟点，在前囟点后 3.8 mm 矢状缝右侧旁开 2.7 mm 的位置行颅骨钻孔，颅骨钻孔处将深部记录电极缓慢置入脑内，置入深度约为 3.8 mm。把不锈钢螺丝对称的固定在颅骨上用作参考电极和接地电极。

1.7 脑组织灌注取材及染色

大鼠深度麻醉后，打开胸腔，暴露心脏，从左心室插管，剪开右心耳，先后给予 200 mL 0.9% NaCl 溶液、200 ml 0.37% Na_2S 溶液、200 mL 4%多聚甲醛溶液进行脑组织灌注。断头取脑后，将大鼠脑组织置于 4%多聚甲醛溶液中，于 4℃冰箱中后固定 24 h 后放入梯度蔗糖溶液在 4℃冰箱中沉底。染色前将大鼠脑组织放置于组织托上面，常规处理冰冻组织，先以 50 μm 厚度进行切片，当出现海马结构时，切片厚度改为 10 μm。切片贴附在多聚赖氨酸处理过的载玻片上。切片完成后，进行脑组织切片 Timm 染色。染色后采用 Cavazos 标准对海马齿状回内分子层的苔藓纤维发芽(mossy fiber sprouting, MFS)程度进行评分。

1.8 统计学方法

采用 SPSS19.0 进行统计分析，实验数据以均数±标准误表示。2 组间数据比较采用两样本 t 检验；多组间数据采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 LSD-t 检验；等级资料比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预处理组癫痫大鼠发作程度的比较

预处理组大鼠在注射 KA 后的观察期内，各亚组大鼠均按照 Racine 痫性发作分级进行评分。统计结果显示，4 组大鼠评分差异有统计学意义（H=19.992，P=0.000），根据平均秩次可判断，50%MCI 为最佳刺激强度，后续实验均以此强度刺激大鼠。具体内容见表 1。

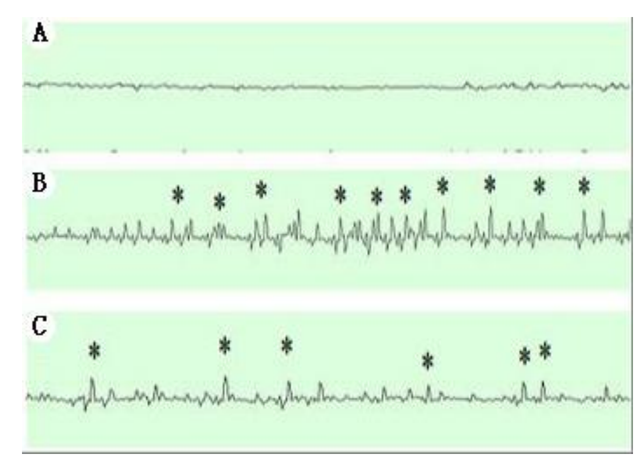
表 1 不同电流强度磁电刺激预处理后大鼠痫性发作程度评分

A 组	只数	癫痫发作评分						平均秩次
		0	1	2	3	4	5	
A1（0%MCI）	8	0	0	0	0	3	5	26.190
A2（25%MCI）	8	0	0	0	3	3	2	20.380
A3（50%MCI）	8	0	2	4	1	1	0	7.750
A4（75%MCI）	8	0	0	3	4	1	0	11.690

H=19.992，P=0.000；MCI：最大电流强度。

2.2　治疗组癫痫大鼠脑电监测结果

脑电监测发现癫痫非刺激组和癫痫刺激组大鼠均有癫痫波出现，如图 1 所示。定量分析后发现，癫痫刺激组大鼠癫痫波出现的频率明显低于癫痫非刺激组大鼠[(30.210 ±4.580)次/min vs. (31.380 ±4.247)次/min]，差异有统计学意义(t=3.235，P=0.001)。

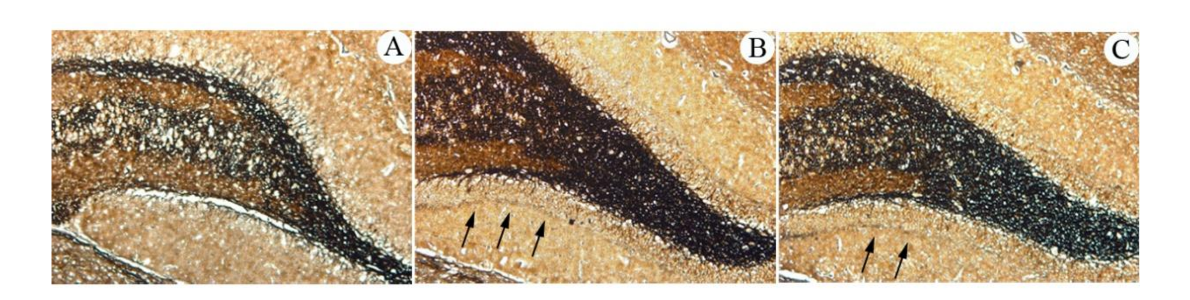


A：对照组；B：癫痫非刺激组；C：癫痫刺激组；*为癫痫波

图 1　经颅磁电治疗后 Wistar 大鼠脑电表现

2.3　Timm 染色结果

Timm 染色可以显示海马齿状回内分子层的 MFS 情况。在给予癫痫大鼠 TMES 治疗 14 d 后，我们用 Timm 评分来评价 TMES 对 MFS 的影响程度。结果发现对照组的大鼠海马齿状回无 Timm 染色带出现，而癫痫非刺激组大鼠在海马齿状回的内分子层表现出较黑色的 Timm 染色带，癫痫刺激组大鼠海马齿状回的内分子层 Timm 染色程度较癫痫非刺激组明显减轻。对染色结果评分后统计学分析发现 3 组大鼠染色程度差异有统计学意义(F=17.429，P=0.000)。具体内容见图 2、3。



A：对照组；B：癫痫非刺激组；C：癫痫刺激组；黑色箭头所示为染色带

图 2　3 组大鼠经颅磁电刺激 14 d 后海马齿状回 Timm 染色结果(×100)

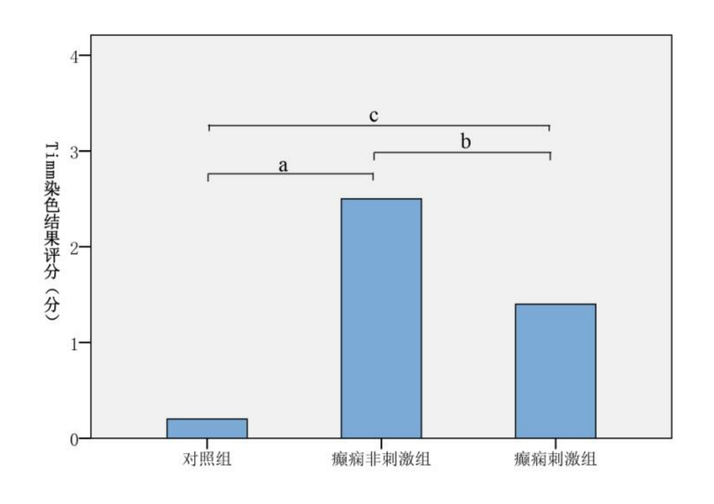


图 3　3 组大鼠海马齿状回 Timm 染色评分比较

3　讨论

癫痫是一组由不同病因引起，脑部神经元高度同步化且具有自限性的异常放电所导致的神经系统疾病。全球约有5000万癫痫患者并且将近80%的患者位于发展中国家[4, 5]，我国的癫痫发病率为7‰，约有30%的癫痫患者应用当前的抗癫痫药物难以得到有效的治疗[4, 6-7]，称之为难治性癫痫，颞叶癫痫是最常见的难治性癫痫，其治疗一直是研究的热点和难点[8]。其中海马在其发病机理中起着主导作用[9]。颞叶癫痫和海马结构的病理改变与器质性脑损伤有密切联系，其可导致脑内神经组织形态学发生变化[10]。在正常放松状态下脑电图可以监测到8～13Hz的α 波[11]，基于脑电生理学、癫痫电生理学及组织学基础，我们推测，采用弱磁微电流的刺激模式在10 Hz频率下可诱发α 节律的出现及增多。本研究所运用的TME-01经颅磁电脑病治疗仪，采用经颅磁电联合刺激疗法干预癫痫大鼠，发现在适宜的刺激参数下，可在一定程度上改善大鼠痫性发作程度、降低癫痫脑电波的频率、影响癫痫鼠脑内组织形态学变化。

3.1　经颅磁电刺激可降低异常脑电及痫性发作频率

研究发现，癫痫大鼠在接受TMES治疗时同样具有最佳的刺激电流，在有效的治疗期内癫痫大鼠接受TMES后其癫痫波出现的频率较对照组降低，且差异具有统计学意义。有实验表明，当以不同输出频率和不同输出强度的磁电预处理癫痫大鼠，可干扰癫痫鼠痫性发作阈值、延缓癫痫发作、减轻癫痫发作程度[12]。2013年Liu等[13]对2例局灶性难治性癫痫持续状态患者接受经颅磁刺激治疗成功的案例，经过刺激治疗后患者的发作频率较前明显降低，对患者脑电图分析发现棘波出现次数及中位数值均明显降低，且在停用戊巴比妥、减少苯巴比妥用量后患者的症状没有再加重。魏宇佳等[3]的研究表明结合导航系统的经颅磁刺激可以为功能区癫痫灶和功能区的保护提供可靠依据。可见经颅磁刺激不仅可降低癫痫异常脑电波及临床发作频率，还可以联合其他技术应用于癫痫的术前评估中。同时，Liu等[14]运用经颅电刺激在颞叶癫痫治疗中的探索同样取得了较好的疗效。不同于目前国内外研究所采用的高压低频脉冲磁场刺激[12, 13, 15]，本实验运用弱磁微电流刺激模式，探索TMES疗法对癫痫的大鼠的影响。结果提示，当给予癫痫大鼠最佳刺激电流时，该疗法可以在一定程度上降低癫痫灶的异常放电及大鼠痫性发作频率。同时，本实验发现，高频率微电流联合弱磁刺激未出现“电点燃”

诱发或加重癫痫的效应，因此进一步说明了TMES在癫痫治疗中的潜在价值，这也在一定程度上为弱磁微电流刺激模式下的神经调控疗法治疗癫痫奠定了基础。

3.2 经颅磁电刺激可改善癫痫鼠脑内组织学变化

海马的苔藓纤维是齿状回颗粒细胞的轴突，其通常与CA3区锥体细胞形成突触联系。正常情况下，极少数的苔藓纤维能够将复发性轴突分支伸入内分子层，但是在出现海马硬化时，广泛的苔藓纤维侧枝投射到齿状回的内分子层，与内分子的颗粒细胞树突和棘突建立兴奋性突触联系。然而，在癫痫发作的海马中，苔藓纤维失去正常的连接靶点，并且异常出芽至齿状回的内分子层，这导致产生复发兴奋性回路，电镜观察显示大鼠颞叶癫痫模型中MFS与颗粒细胞树突棘产生不对称的兴奋性，有研究表明，MFS 与自发性癫痫发作的频率高度相关[16]，并成为癫痫发生的一个重要特征[17]，科学研究表明在癫痫持续状态诱导后 4 天可以在齿状回看到少量的MFS，近100天时能达到稳定状态[6]，Timm染色显示在出现癫痫持续状态后 7 天能检测到稀疏的 MFS。基于此理论基础，我们发现符合纳入标准的癫痫大鼠在第14天可检测到温和的MFS，本研究利用特异的Timm组化染色对颞叶癫痫大鼠海马结构苔鲜纤维发芽进行了观察，结果发现癫痫大鼠海马结构区和齿状回内分子层存在中等量的苔鲜纤维发芽现象，而接受经颅磁电治疗的癫痫大鼠海马及齿状回MFS程度得到改善，且差异具有统计学意义。

3.3 经颅磁电治疗癫痫的可能机制

经颅磁电刺激治疗癫痫的机制目前尚无定论，可能与内源性神经递质的调控[15]、脑组织代谢率及离子通道结构和功能的变化等有关[18]。本研究通过实验证实，在适宜的刺激参数下持续给予癫痫大鼠经颅磁电刺激治疗虽然不能完全阻止自发性癫痫发作的出现，但可有效地减轻大鼠海马CA3区异常苔藓纤维出芽程度，降低癫痫脑电波出现的频率。结合癫痫发生与MFS之间的关系我们推测，经颅磁电刺激可通过在癫痫发生过程中改善癫痫大鼠海马齿状回内分子层 MFS程度来影响齿状回神经元环路的形成，进而降低癫痫异常放电的频率阻止癫痫的发生。本研究通过动物试验初步探索了弱磁微电流模式下经颅磁电刺激治疗癫痫的潜在价值，并为癫痫的治疗提供了新的线索和可能。但是其对神经元环路调控的具体模式还需要进一步深入研究。同时，如何在治疗过程中确定并降低外界电磁干扰、提高经颅磁电治疗在临床应用中的安全性，以及如何确定在治疗过程中经颅磁/电之间的相互作用及作用程度、发挥作用的主导性因素及其机制等问题仍需进一步加强多学科合作研究、多中心临床研究以及进一步的动物实验研究来共同解决。

参考文献：

[1] 夏小雨，杨艺，白洋，等. 经颅磁刺激联合脑电图技术在意识障碍患者意识判别中的应用[J].中华神经医学杂志，2016，15(4)：425-428. DOI：10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2016.04.022.（Xia XY, Yang Y, Bai Y, et al. Application of transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography in consciousness discrimination of patients with disturbance of consciousness [J]. *Chin J Neuromed*, 2016, 15(4): 425-428. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2016.04.022.）

[2] Kimiskidis VK, Valentin A, Kälviäinen R. Transcranial magnetic stimulation for the diagnosis and treatment of epilepsy[J]. *Curr Opin Neurol*, 2014, 27(2): 236-241. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000071.

[3] 魏宇佳，石先俊，刘立红，等. 结合导航系统的经颅磁刺激在功能区癫痫术前评估中的应用[J].中华

神经医学杂志, 2017, 16(10): 978-983. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2017.10.002.(Wei YJ, Shi XJ, Liu LH, et al. Navigated transcranial magnetic stimulation in preoperative evaluation of epilepsy in functional zones [J]. *Chin J Neuromed*, 2017, 16(10)16(10): 978-983. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671- 8925.2017.10.002.)
[4] Ruffolo G, Di BC, Cifelli P, et al. A novel action of lacosamide on GABAA currents sets the ground for a synergic interaction with levetiracetam in treatment of epilepsy[J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 115: 59-68. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.03.015.
[5] WHO, 2018. Epilepsy [WWW Document]. WHO URL. http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy.
[6] Jiang Z, Guo M, Shi C, et al. Protection against cognitive impairment and modification of epileptogenesis with curcumin in a post-status epilepticus model of temporal lobe epilepsy[J]. *Neuroscience*, 2015, 310: 362-371. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.058.
[7] 吴柏霖, 郭燕舞. 磁共振阴性药物难治性癫痫的手术治疗[J]. 实用医学杂志, 2016, 10(8): 1205-1208. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.08.001.(Wu BL, Guo YW. Surgical treatment of magnetic resonance negative drug refractory epilepsy[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2016, 10(8): 1205-1208. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.08.001.)
[8] Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 279-286. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.
[9] Peret A, Christie LA, Ouedraogo DW, et al. Contribution of aberrant GluK2-containing kainite receptors to chronic seizures in temporal lobe epilepsy[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(2): 347-354. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.06.032.
[10] Rossi AR, Angelo MF, Villarreal A, et al. Gabapentin administration reduces reactive gliosis and neurodegeneration after pilocarpine-induced status epilepticus[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78516. DOI: 10.1371/journal.pone.0078516.
[11] Crunelli V, Lőrincz ML, Connelly WM, et al. Dual function of thalamic low-vigilance state oscillations: rhythm-regulation and plasticity[J]. Nat Rev Neurosci, 2018, 19(2): 107-118. DOI: 10.1038/nrn.2017.151.
[12] 王顺先, 许可. 不同强度低频重复经颅磁刺激预处理对癫痫大鼠痫性发作的影响[J].中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(9): 3884-3887. DOI: 10.3877/cma.j. issn. 1674-0785. 2013. 09. 034.(Wang SX, Xu K. Effects of low intensity repetitive transcranial magnetic stimulation on epileptic seizures in epileptic rats at different intensities [J]. Chinese Journal of clinicians electronic version, 2013, 7(9): 3884-3887. DOI: 10.3877/cma.j. issn. 1674-0785. 2013. 09. 034.)
[13] Liu A, Pang T, Herman S, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Transcranial magnetic stimulation for refractory focal status epilepticus in the intensive care unit. *Seizure*, 2013, 22(10): 893-896.
[14] Liu A, Bryant A, Jefferson A, et al. Exploring the efficacy of a 5-day course of transcranial direct current stimulation (TDCS) on depression and memory function in patients with well-controlled temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2016, 55: 11-20. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.10.032.
[15] 孙作东. 脑细胞激活论[EB/OL]. 北京: 中国科技论文在线[2015-03-11]. http://www.paper.edu.cn/releasepaper/content/201503-77.(Sun ZD. Theory of activation of brain cells [EB/OL]. Beijing: Chinese Science Paper Online [2015-03-11]. http://www.paper.edu.cn/releasepaper/content/201503-77.)

[16] Whitmire LE, Ling L, Bugay V, et al. Downregulation of KCNMB4 expression and changes in BK channel subtype in hippocampal granule neurons following seizure activity[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188064. DOI: 10.1371/journal.pone.0188064.
[17] Zeng C, Zhou P, Jiang T, et al. Upregulation and Diverse Roles of TRPC3 and TRPC6 in Synaptic Reorganization of the Mossy Fiber Pathway in Temporal Lobe Epilepsy[J]. Mol Neurobiol, 2015, 52(1): 562-572. DOI: 10.1007/s12035-014-8871-x.
[18] Tang A, Thickbroom G, Rodger J. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Brain: Mechanisms from Animal and Experimental Models[J]. Neuroscientist, 2015, 23(1): 1-13. DOI: 10.1177/1073858415618897.

(通讯作者：孙作东　E-mail:szd1966512@163.com)

作者贡献声明：

张旺、王孝义、郭洪渠、宋媛媛：进行实验和分析数据；
沈红：提出研究思路，设计研究方案，论文起草及最终版本修订；
王爱丽：经颅磁电脑病治疗仪开发人员之一，参与论文起草；
孙作东：提出研究思路，设计研究方案，经颅磁电脑病治疗仪发明人，论文最终版本修订。